

**Entstehung und Behandlung von Keloiden
unter besonderer Berücksichtigung des Cortisons
als Hilfsmittel in der Chirurgie**

GERALD HONSIG

Aus der chirurgischen Klinik der Universität München.

Direktor: Professor E. K. Frey.

**Entstehung und Behandlung von Keloiden
unter besonderer Berücksichtigung des Cortisons
als Hilfsmittel in der Chirurgie**

Inaugural — Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

GERALD HONSIG

aus

München

1958



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

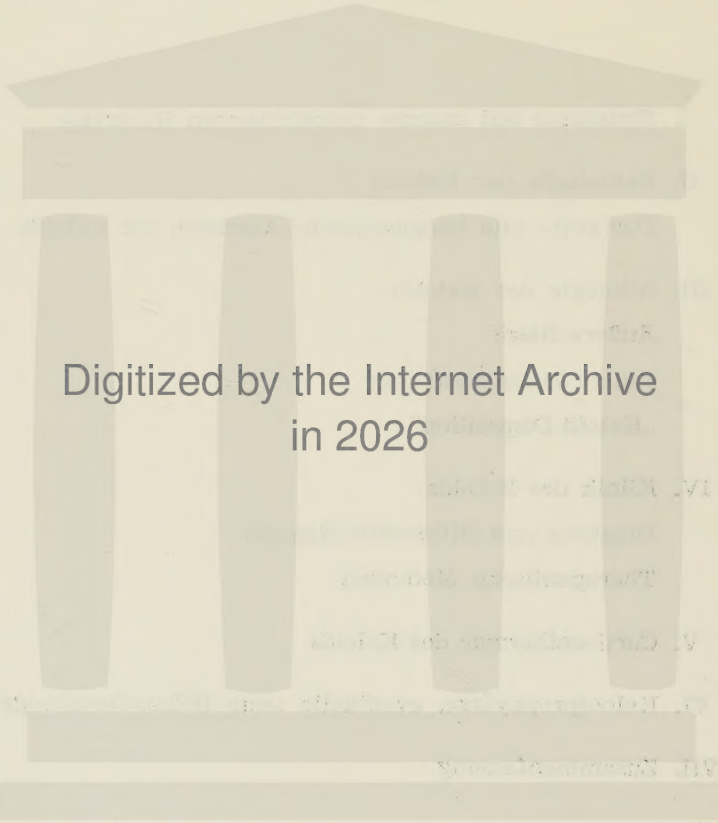
Berichterstatter: Professor E. K. Frey

Dekan: Professor W. Büngeler

Tag der mündlichen Prüfung: 29. Juli 1958

INHALT

- I. Einleitung mit kurzem geschichtlichen Rückblick
- II. Pathologie des Keloids
 - Das grob- und feingewebliche Aussehen der Keloide
- III. Ätiologie des Keloids
 - Äußere Reize
 - Innere Zusammenhänge
 - „Keloid-Disposition“
- IV. Klinik des Keloids
 - Diagnose und Differentialdiagnose
 - Therapeutische Methoden
- V. Cortisontherapie des Keloids
- VI. Keloidprophylaxe, eventuelle neue Behandlungswege
- VII. Zusammenfassung



Digitized by the Internet Archive
in 2026

I. Einleitung mit kurzem geschichtlichen Rückblick.

In den „Miscellen“ der „Deutschen Klinik“, einer Zeitung für Beobachtungen aus Kliniken und Krankenhäusern, wurde am 26. Mai 1860 der Bericht über eine Sitzung der Gesellschaft für Wissenschaftliche Medizin in Berlin vom 5. März des gleichen Jahres veröffentlicht. WESTPHAL stellte der Gesellschaft einen Patienten mit einer Keloidbildung vor, und gab einen Bericht über die bisherigen Erfahrungen mit dieser Erkrankung. Den französischen Kliniker ALIBERT (1766—1837) bezeichnete er als den Erstbeschreiber der Krankheit (1817) und den „Erfinder“ der Bezeichnung Keloid nach den krebsscherenartig (chele) in der gesunden Haut sich abzeichnenden Tumormassen. Nach ALIBERT's Erfahrungen war beim Keloid jede Therapie machtlos; er beschrieb allerdings eine Spontanheilung und eine wesentliche Besserung nach einem „Italienaufenthalt“.

Therapeutische Maßnahmen wurden in der Diskussion nach der Patientenvorstellung besprochen. VIRCHOW und LANGENBECK waren sich darin einig, obwohl aufgrund einer starken Rezidivneigung mit einer operativen Behandlung „wenig Ehre einzulegen ist“, die chirurgische Beseitigung als Therapeutikum zu empfehlen. Die Angaben ALIBERT's über das bevorzugte Auftreten von Keloiden an bestimmten Körperregionen und vor allem bei Frauen wurden bestätigt. Einige in der weiteren Aussprache unternommene Versuche, das Krankheitsbild Keloid durch Aufteilung in verschiedene Gruppen u. a. in Kel. spontanea (ALIBERT), Kel. spuria (Narbenkeloid) und Kel. vera (ADDISON) näher zu bestimmen, sind nur von statistischer Bedeutung.

Der angeführte Bericht von WESTPHAL macht deutlich, welchen Problemen die Kliniker vor hundert Jahren in der Keloidtherapie gegenüberstanden. Mit einer wenig ehrenvollen chirurgischen Behandlung war man am Ende seines Lateins. Auch wenn wir dem Keloid heute nicht völlig „gewachsen“ sind, so verfügen wir doch über einige erfolgversprechende Behandlungsmethoden, auf die in dieser Arbeit eingegangen wird. Besonders jedoch wird die Frage berücksichtigt, wie groß die Bedeutung des Cortisons als einem selbständigen Mittel oder einem brauchbaren Hilfsmittel in der Chirurgie ist.

II. Pathologie des Keloids.

Grobgeweblicher Aufbau.

Unter einem Keloid versteht man eine abgegrenzte, derbe Geschwulst der Haut mit glänzender, glatter Oberfläche. Ein Keloid kann je nach Art des vorhergegangenen Traumas in zylindrischen Wülsten oder ovalen Platten aus den Narben der abgeheilten Verletzungen oder als spontane, verschieden geformte Neubildung entstehen. Es kann wie ein Krebs aussehen, der mit ausgebreiteten Beinen in und über der Haut liegt. Dieses Aussehen führte auch zu der Namensgebung (chele = Kralle, Schere). Die Farbe dieser Hautgeschwulst variiert zwischen weißlich über zartrot bis blaurot.

Bevorzugt treten diese Geschwülste symmetrisch in der Sternalregion auf. Besondere Lokalisationen sind natürlich möglich. So beschreibt RAAB zwei Fälle von Keloiden der Gingiva im Oberkiefer, die symmetrisch angeordnet waren, SMITH ein Keloid des Penis bei einem Farbigen, das einen Durchmesser von 10 cm zeigte und TIECHE Keloide der Nackengegend nach chronischen Follikulitiden. Sie wachsen bestimmte Zeit und verharren in der erreichten Größe, in der Regel ohne bösartig zu werden. HORTONS u. a. berichten allerdings, eine neoplastische Entartung gesehen zu haben.

Wir können beim Keloid, jedenfalls beim größten Teil seiner Erscheinungsformen, von einer gutartigen regenerativen Überschußbildung (HUECK) sprechen, die aufgrund einer konstitutionellen Komponente im Organismus auftritt. Gutartig deshalb, weil der Neubildung das autonome unhemmbare Wachstum fehlt, das für eine bösartige Geschwulst signifikant ist. Für den Kliniker bleiben daher die drei Gruppen, in welche die Keloidbildungen aufgeteilt werden, ohne Bedeutung, da sie im Endeffekt die gleiche Behandlung benötigen. Man hat versucht der Ursache, dem Geschwulstkeim (HUECK) näherzukommen, als man die Aufteilung in die schon erwähnten drei Gruppen traf. So werden morphologisch immer noch

Spontankeloide oder Echte Keloide
Narbenkeloide oder Falsche Keloide und
Hypertrophe Narben

unterschieden. Das Spontankeloid, nicht in sich geschlossen, reicht mit zahlreichen Fortsätzen in die Umgebung; das Narbenkeloid, dem die hypertrophe Narbe sehr ähnlich ist, folgt ohne Ausläufer der Narben-

grenze. Fließende Übergänge sind möglich. Beide ragen zwei bis drei Millimeter und mehr über das Hautniveau. (SAALFELD)

Feingeweblicher Aufbau.

In der Histologie besteht ein gewisser Zusammenhang zwischen den Fibromen und den Keloiden. In der Bezeichnung Keloidfibrom von BORST kommt die enge Verbindung, die zwischen dem fibroma durum und dem Keloid besteht, ausgezeichnet zum Ausdruck.

Das histologische Bild des Keloids und Narbenkeloids, sowie der Hypertrophen Narben, für alle Formen sei der Begriff Keloid gewählt, ändert sich mit dem Alter des Tumors.

Beim jungen Keloid findet man eine normal entwickelte Epidermis und Corium. Über der Geschwulst können Hypertrophien auftreten. Der Cutisteil zwischen Rete und Tumor ist teils unverändert, teils in der Tiefenausdehnung reduziert. Haare und Talgdrüsen können bis an den Tumorrand reichen. Das Keloid selbst imponiert als in Wirbeln angeordnetes kernreiches Bindegewebe. In den einzelnen Zellen findet man Kernteilungen und zwischen den Zellhaufen kleine Blut- und Lymphgefäße. Das Tumorgeflecht ist im Zentrum dichter, erscheint daher dunkler. Übergänge vom kernreichen Tumorgewebe in die kernärmere Umgebung sind gut sichtbar, aber nicht scharf abgegrenzt. Bis auf Reste lassen sich kleine elastische Fasern im Tumorgewebe finden. Beim späteren Stadium, dem älteren Keloid, ist die strukturelle Ähnlichkeit zum Fibrom größer. Hier sind die bindegewebigen Wirbel in hyaline Bänder übergegangen, die von Fibroplastenkernen umlagert sind. Gefäße sind reichlicher vorhanden. Verquellungen zwischen der feingefaserten Grundsubstanz und den hyalinen Balken sind überall zu sehen. Die kollagenen Bündel treten mit zunehmendem Alter in den Vordergrund, verbacken miteinander, erdrücken die Zellkerne und bilden schließlich eine feste, indurierte Masse. Rückschlüsse auf die Entstehung läßt diese mikroskopisch sichtbare Entwicklung nicht zu.

Aufgrund der histologischen Befunde läßt sich keine Differenzierung zwischen Echtem Keloid und Narbenkeloid treffen. Das Endstadium ist — von der anders gearteten Ausdehnung abgesehen — nicht zu unterscheiden. Dabei muß aber bemerkt werden, daß die hypertrophe Narbe aufgrund eines entzündlichen regenerativen Prozesses entsteht, während das Spontankeloid ohne sichtbare Ursache auftritt (nach BORST, ARZT, BIBERSTEIN). Die Suche nach der Ursache für die Keloidentstehung gab Anlaß, viele Untersuchungen durchzuführen, Hypothesen und Theorien aufzustellen, über die berichtet werden soll.

III. Ätiologie des Keloids.

Seit Anfang des letzten Jahrhunderts bis in unsere Tage bemüht man sich um die Aufklärung der Ursache der Keloidentstehung, die immer noch völlig unklar ist. Da überrascht es keineswegs, wenn eine Vielzahl gefundener und wieder verworfener Gründe vorliegt. Ein Ding der Unmöglichkeit ist es, alle Bemerkungen, die zur Ätiologie des Keloids gemacht wurden, hier zu berücksichtigen; es wird der Versuch unternommen, einen Überblick über das bisher Gefundene zu geben.

Allgemein lassen sich bei der Geschwulstentstehung innere und äußere Reizfaktoren, die zu den entsprechenden Veränderungen führen, auseinanderhalten. Auch eine Kombination beider kann vorliegen. Eine Übersicht von HÖFS, die ich auszugsweise übernehmen möchte, zeigt sehr eindrucksvoll die Hautaffektionen, nach denen Keloide (Narbenkeloide) auftraten, Affektionen, die als äußere Reizeinwirkungen Keloide hervorriefen. Von größter Bedeutung sind hier die thermischen Reize (Verbrennungen, Verbrühungen), nach denen wir häufig Keloidbildungen sehen. Als Beispiel seien die Beobachtungen, die nach den Atombombenabwürfen auf Hiroshima und Nagasaki von TSUZUKI u. a. gemacht wurden, angeführt. Verbrennungen jeden Grades lagen vor und waren, da viele zusätzliche Infektionen auftraten, von ausgedehnten Narbenkeloiden gefolgt. Bei dieser Gelegenheit durchgeführte histologische Untersuchungen bestätigten, daß prinzipiell zwischen Narbenkeloid und Hypertropher Narbe kein Unterschied besteht. Die chemischen Reizeinwirkungen sind es, die in Form von Verätzungen Traumen setzen, die später keloidal entarten. Neben anderen Autoren beschreibt CLARKSON eine Verätzung mit Vitriol, die zu Keloiden am Unterkiefer, Hals und an der Brust führte.

Wichtig sind aktinische Reize, wie das Sonnenlicht, das eine Veränderung der Pigmentzusammensetzung hervorruft, UV-Strahlung, Radium- und Röntgenbestrahlung, sowie bakterielle Reizeinwirkungen.

Im gesamten Schrifttum wird übereinstimmend über eine erhöhte Neigung zur Keloidbildung berichtet, wenn infizierte Wunden vorlagen. Vor allem nach Schnitt- und Stichwunden (MIBELLI, TREBITSCH u. a.). Stumpfe und scharfe Traumen werden für den Anreiz zur Keloidbildung verantwortlich gemacht. Fälle von Ohrlochstechen (KJAER) und Tätowierungen sind immer wieder publiziert worden.

Es würde zu weit führen, die einzelnen Literaturstellen anzuführen. An allen Hautaffektionen, die unter Umständen zu Keloidbildungen Anlaß geben, findet HÖFS folgende Gemeinsamkeiten:

1. Ausdehnung ist flächenhaft, in jedem Fall liegt eine horizontale Verbreiterung vor (durch Schnitt, Stich, Injektionsflüssigkeit, Infektion).
2. Anteile der Cutis werden ab stratum papillare betroffen und beeinflußt.
3. Dabei entsteht zwangsläufig eine verlängerte Heilungsdauer und ein anhaltender Reizzustand.
4. Auffallend ist das häufige Auftreten an knochen- oder knorpelnahen Hautpartien.

Klar erscheinen diese äußerlichen Reize als auslösende Momente. Ungleich schwieriger und bisher nicht gelöst, ist das Problem der innersekretorischen, hormonellen und enzymatischen Vorgänge. Denn nur in bestimmten Fällen treten nach den eben beschriebenen Reizen Keloide auf. Es gibt glaubhafte bis phantastische Theorien zur Frage des inneren Reizverhaltens.

Aus einer großen Zahl der Beiträge zur Klärung der funktionellen Vorgänge möchte ich einige Hypothesen anführen, auf zwei schließlich etwas näher eingehen.

GARB und STONE sehen in einer hormonalen Stimulation das Hauptagens zur Keloidbildung. GLÜCKSMANN hält die Bildung von Narbenkeloiden für eine Fremdkörperreaktion sensitiver Personen. MARSHALL glaubt für die Keloidbildung eine übermäßige seröse Exsudation verantwortlich machen zu müssen. COPE behauptet mit seinen Mitarbeitern die Keloidbildung erfolge bei einer präexistenten Infektion.

Schon in den Zwanziger Jahren nahm JUSTUS zu dem inneren Reizverhalten Stellung. Er beschrieb den Zusammenhang zwischen den Erkrankungen der Schilddrüse und dem hormonellen Stoffwechsel, der erhöhten Nervosität und psychischen Labilität der Basedowiker. Einen Zusammenhang, der sich zufällig ergab, versuchte JUSTUS auf empirischem Weg auszuwerten. Bei 50 Patienten, die Keloidbildungen aufwiesen, stellte er auch Zeichen einer Hyperthyreose bzw. Morbus Basedow fest. In einer folgenden Versuchsreihe setzte er bei 15 Patienten künstlich einen äußeren Reiz und erhielt in 12 Fällen ein positives Ergebnis, daß ihn zwischen Hyperthyreose und Keloidbildung einen kausalen Zusammenhang sehen ließ.

Kritisch muß hierzu allerdings bemerkt werden, daß gewisse Zeichen einer Hyperthyreose sich oft feststellen lassen und daß diese Mitteilung JUSTUS' nicht grundsätzlich zur Klärung der Ursache beigetragen hat.

Eine andere Hypothese, die im anglo-amerikanischen Schrifttum häufig angeführt wird, ist die von MEYER 1947 formulierte, nach CLARKSON zitierte Auffassung: Kollagen wird durch einen chemischen und enzymatischen Vorgang gebildet — die Fibroplasten sondern in den sie umgebenden interzellulären Nährboden Enzyme ab, die mit anderen Substanzen reagieren und fertige kollagene Fasern bilden. Dabei herrscht etwa folgender Entstehungsmechanismus: die jungen Fibroplasten sondern in die umgebenden Gewebsräume Hyaluronsäure ab, die eine Vorsubstanz von Kollagen und Chondroitin-Sulfat ist. Aufgrund örtlicher Übersäuerung in der unmittelbaren Nähe der Zellen werden die ersten Fasern durch Polysaccharide aus dem ursprünglich löslichen Kollagen in unlösliche Fasern denaturiert. Auf deren Oberfläche liegt eine Schicht von Polysacchariden. Mit dem Alterwerden der Fasern wird die Schicht der Polysaccharide dünner und das Hyaluronat wird mehr und mehr durch Chondroitinsulfat ersetzt. In der aktiv am Stoffwechsel beteiligten Haut läuft die Produktion von Hayluronsäure in beträchtlichem Maß weiter. Bei der Bildung von fibrinösem Gewebe spielt auch die Ascorbinsäure eine Rolle. Sie ist der Bestandteil des Chondroitinsulfats, der in der Formel einige Moleküle Glucuronsäure ersetzt.

Der Wert dieser Hypothese besteht nach der Meinung von CLARKSON darin, daß sie mit dem klinischen Verlauf der Keloide übereinstimmt und besagt, ein Fibroplast könne für das unbegrenzte Wachsen von kollagenem Gewebe verantwortlich sein.

Allgemein Gültiges kann man aufgrund dieser verschiedenen Theorien nicht feststellen. Ein Faktor, den man aber bei allen Keloidträgern nicht genug hervorheben kann, ist die Disposition des Einzelnen.

Das Bindegewebe gewisser Menschen beantwortet bereits beschriebene Reize mit proliferativem Wachstum. Über die Ursache dieser inneren Wachstumsbereitschaft ist man sich nicht im klaren. In der Aufteilung nach

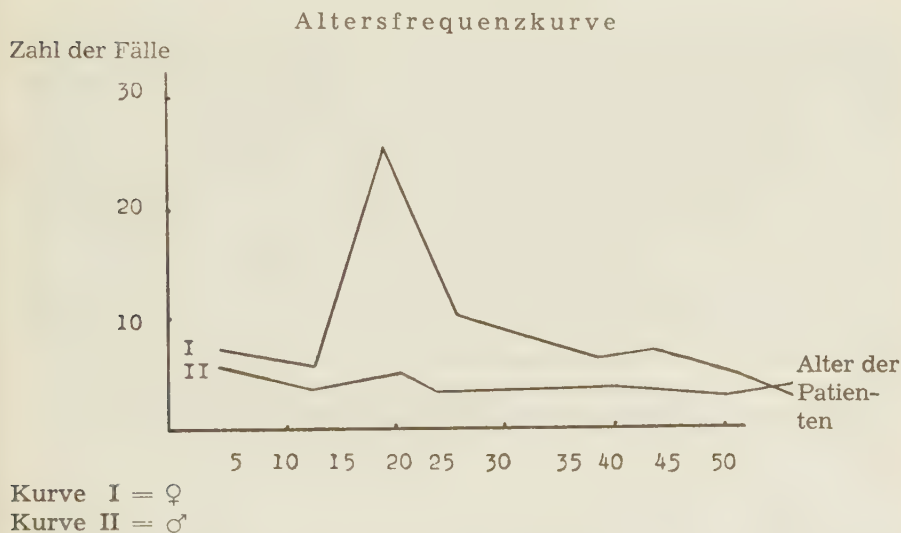
- Ort (Prädilektionsstellen)
- Geschlecht (Frauen sind häufiger betroffen)
- Familie (Vorkommen in ganzen Familien)
- Rasse (Keloide bei Farbigen)

soll das Problem Keloiddisposition dargestellt werden.

An bestimmten Körperstellen (Sternalregion) treten Keloide mit Vorliebe auf. Diese Tatsache geht aus vielen Berichten im gesamten Schrifttum hervor (ALIBERT, JULIUSBERG, SCHRAMEK u. a.) und bedarf keiner besonderen Berücksichtigung.

Die Frage der geschlechtlichen Disposition erscheint auch im Hinblick auf die hormonelle Situation der einzelnen Keloidträger bedeutender. Frauen neigen eher zu Keloidbildungen. Obwohl von HÖFS allein die Eigenart des Traumas für die Bildung von Keloiden bei verschiedenen Menschen verschiedenen Geschlechts verantwortlich gemacht wird, erscheint es nach DALICHO u. a. gut möglich, einen gewissen Einfluß des weiblichen Geschlechtshormons in dem Komplex der Keloiddisposition anzunehmen. Das geht aus einer wörtlich wiedergegebenen Zusammenfassung DALICHO's hervor:

1. Es werden mehr Frauen als Männer von Keloidbildungen betroffen. Bei unserem Material waren von 88 Patienten nur 18 Männer.
2. Die Altersfrequenzkurve der weiblichen Patienten ergibt eine spitze Zacke zwischen dem 15. und 20. Lebensjahr.



3. Bei den männlichen Patienten ist die Frequenz in der Jugend bis zum 10. Lebensjahr am größten. Ältere Männer mit Keloiden zeigten einen infantilen, bisweilen sogar femininen Typ.

Auch die Beobachtungen von KREN, der eine Spontanrückbildung eines Keloides nach Eintritt der Patientin in die Menopause berichtet, sowie der Nachweis SAALFELD'S einer besonderen Disposition von Frauen decken sich mit diesen Befunden.

Bei der Beantwortung der Frage, ob eine familiäre Disposition möglich ist, möchte ich auf die Arbeit von WOLF verweisen, der das Auftreten von Keloiden in drei Generationen beschrieben hat. Die keloidalen Veränderungen wurden durch eine Verätzung mit rauchender Salpetersäure hervorgerufen, die ein Kind auf seine Mutter, Großmutter und sich selbst schüttete. Bei den drei Patientinnen lag weder eine Tuberkulose, eine Hypercalcämie noch sonst eine der vermeintlich die Keloidbildung positiv beeinflussenden endokrinen Störungen vor. Auch SCHRAMMEK, HEBRA, ZUMBUSCH u. a. berichten von Keloiden in drei Generationen.

Aus dieser Zusammenfassung geht hervor, daß man mit einer Disposition des Ortes, Geschlechts und der Familie als sicher zu rechnen hat, wenn auch das Krankengut (auf 2000 Hauterkrankungen trifft ein Keloid (HEBRA)), für allgemein gültige Behauptungen relativ gering ist.

Bei der Klärung der Frage der rassischen Disposition herrschen wie in vielen Fragen um das Keloid gewisse Auffassungsunterschiede. Im anglo-amerikanischen Schrifttum fällt die relativ große Zahl Neger unter den beschriebenen Keloidträgern auf, was aus früheren (HOWARD, FOX, TAFF, HAZEN) und neueren (RONCHESE, PATTEE u. a.) Arbeiten hervorgeht. SAALFELD spricht von einer fibroplastischen Diathese und meint damit eine besondere Neigung der Neger zu Bindegewebsgeschwülsten. Bei Gelben und Eskimos wird von den Keloiden als einer besonderen Rasseeigentümlichkeit gesprochen (KJAER, STEINER). In einer 1956 erschienenen Arbeit wehren sich FATIO, MOREL und PALES allerdings gegen die allgemein verbreitete Meinung, Schwarze seien prädisponiert. Sie konnten Gruppen von Negern beobachten, bei denen fast nie Keloide auftraten, während sie bei anderen unglaublich häufig waren. Sie fanden in den aus kultischen Gründen verursachten Narben ein ausgezeichnetes Experimentierfeld. Ihrer Meinung nach sind endokrine, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen viel wesentlicher.

IV. Klinik des Keloids.

Diagnose und Differentialdiagnose.

Relativ leicht ist die Diagnose Keloid zu stellen. Es tritt in den schon beschriebenen Formen auf — spontan oder in Folge der bereits geschilderten Reizeinwirkungen. Über dem kräftig-rot bis sehnig-weiß aussehenden Tumor liegt eine gestraffte, nicht auffallend verdünnte Haut. Keloide sind häufig druckschmerzempfindlich und jucken. Differentialdiagnostisch sind Fibrome, Sarkome, Carcinometastasen und Neurofibrome zu berücksichtigen. Ein Akne-Keloid trennt die Mehrzahl der Autoren vom Spontan- und Narbenkeloid. Verschiedene andere Hautneubildungen sind in der Differentialdiagnose nicht bedeutend.

Behandlung

Da eine maligne Entartung eines Keloids im gesamten Schrifttum selten beschrieben wurde (ANDERSON, BELOT-NAHAN), besteht keine lebensrettende Notwendigkeit ärztlichen Eingreifens. Schmerzen und lästige Sensationen wie Brennen, Jucken und eventuelle funktionelle Störungen, welche als Kontrakturen an Extremitäten, Hals etc. bewegungshemmend wirken, sollen beseitigt werden. Dabei soll die Behandlung rezidivfrei verlaufen und ein möglichst gutes kosmetisches Ergebnis zeigen. Um dieses Resultat zu erreichen, wurden und werden die unterschiedlichsten therapeutischen Methoden gefunden, bei deren Besprechung ich folgende Einteilung verwenden möchte:

- Chirurgische Methoden
- Physikalische Methoden
- Kombinierte Chir.-Phys. Methoden
- Medikamentöse und sonstige Methoden.

Das Schrifttum über die Keloidtherapie ist allerdings so umfangreich, daß eine vollständige Berücksichtigung aller schon beschriebener Behandlungswege zu unvermeidlichen aufzählenden Wiederholungen führen würde. Ich möchte daher nur auf Charakteristika der einzelnen Methoden an Hand von anschaulichen Arbeiten einzelner Autoren eingehen.

Die ausschließlich chirurgische Behandlung.

Wegen der großen Rezidivgefahr wird von der alleinigen operativen Behandlung des Keloids abgeraten. Eine gewisse Möglichkeit scheint je-

doch bei jüngeren Patienten in der plastischen Behandlung der Keloide zu bestehen. Die plastische Methode (SCHÖRCHER), bei der der Hautdefekt mit Thierschlappen, denen nur eine sehr geringe Schicht des Coriums anhaftet, gedeckt wird, ist bezüglich der Anheilung am sichersten. GROSSER berichtete 1910 vor der dermatologischen Gesellschaft in Breslau von einem erfolgreich verlaufenen Fall.

Nach der Excision wurde mit einem Thierschlappen gedeckt und innerhalb der folgenden fünf Jahre kein Rezidiv beobachtet. In neuerer Zeit ist ein Bericht von VOGL bemerkenswert. Er erhält bei zwei rein operativ behandelten Patienten nach Wundverschluß mit Naht Rezidive, während die nachher durchgeführten Plastiken mit Thierschlappen gut heilten und rezidivfrei blieben. Gute Resultate erzielte auch GOHRBRANDT mit der operativen Methode. Er benützte nicht nur Epidermisschichten (Thierschlappen) zur Verpflanzung, sondern legte den Schnitt zur Bildung des Lappens so tief, daß er in den Papillarkörper reichte. Die in dieser Weise verpflanzten Gewebstücke sind eine vollwertige Haut und zu keiner übermäßigen Proliferation in der Lage. Die Excision, Transplantation und Wundversorgung erfolgte *lege artis* unter den üblichen Voraussetzungen, braucht daher nicht besonders erwähnt zu werden.

Die ausschließlich physikalische Behandlung.

Vor über 50 Jahren wurde als zweite Behandlungsmethode die Bestrahlung der Keloide eingeführt, bei der die wachstumshemmende Wirkung der Roentgen- und Radiumstrahlen ausgenützt wird. Zu beiden Bestrahlungen ist in einer großen Zahl von Arbeiten Stellung genommen worden; die Entscheidung Radium oder Roentgen hängt allein von der persönlichen Auffassung des Behandlers ab. Wir finden im älteren Schrifttum eine große Zahl von Befürwortern der Roentgenbestrahlung. So berichtet HAZEN von therapeutischen Maßnahmen bei 15 Patienten. Weiche Keloide konnten gut beeinflußt werden. Oft genügten schon drei bis vier Sitzungen mit dreiwöchigen Pausen. Bei dicken Keloiden allerdings sind die Ergebnisse bedeutend schlechter. Auch JEANSELME und GIRAudeau kommen zu den gleichen Feststellungen. Mit ungefilterten Roentgenstrahlen auf das Keloid bei peinlicher Abdeckung der Haut in sechswöchigen Abständen behandelte GRIER über 10 Jahre hindurch erfolgreich. Auch PANCOAST hält die Roentgenbestrahlung für ein besseres Therapeutikum. Bis in die Dreißiger Jahre war für den Radiologen die Roentgenbestrahlung das Mittel der Wahl, noch dazu, wenn er gegen eine kombinierte Behandlung war. DUBOIS berichtet noch 1932 von Verschlechterungen der Keloide nach Radiumbestrahlungen. WICKHAM-ZIMMERN geben auf dem 4. internationalen Radium-

kongreß 1934 bereits jahrelange Anwendungsergebnisse der Radium-Bestrahlung in vorsichtiger Dosierung bekannt. Sie haben bei Oberflächenapplikation und interstitieller Radiumanwendung völliges Verschwinden, zumindest aber wesentliche Besserung der Keloide erzielt. In der folgenden Zeit gewinnt die Radiumtherapie größere Bedeutung; sei es die Kontaktbestrahlung, von der LUTZ und FIUMICELLI gute Ergebnisse anführen, sei es die Nadelbehandlung, die intratumoral durchgeführt auch bemerkenswerte Erfolge zeitigte (HARA). Die Resultate, die prinzipiell übereinstimmen, lassen sich folgendermaßen zusammenfassen: Jucken und Schmerzhaftigkeit verschwinden völlig. Die Herde werden flacher und ebnen sich in vielen Fällen sogar ein. Die rötliche Färbung geht in eine Bläsfärbung über. Der anfänglich derbe Tumor ist später so weich wie die umgebende Haut anzufühlen. Auch erfolgt keine zusätzliche Pigmentierung. Die Beseitigung der Beschwerden ist mit einem befriedigenden kosmetischen Effekt verbunden. Eine vollkommen normale Konsistenz des ehemaligen Herdgebietes ist nach Ansicht von HINTZE in erster Linie durch die Radium-Therapie erreicht worden. In der Darstellung der Technik möchte ich mich im wesentlichen an Angaben einer neuen Arbeit von KRÜGER halten. Bei flächigen Keloiden wurden Roentgen-Strahlen mit einer Filterung von 1–5 mm Al bevorzugt; die Dosierung bis nahe an die Erythemgrenze (PALUGYAY) ergab befriedigende Ergebnisse. Auch die Grenzstrahl-Therapie wurde versucht (BUCKY). Als Mittel der Wahl hat sich in letzter Zeit die Roentgen-Nachbestrahlung erwiesen, während die alleinige Roentgenbestrahlung nicht durchgeführt wird. Als Gesamtdosis werden 3000–5000 r verabreicht, die optimale Einzeldosis ist ca. 300 r. Unter Abblendung der gesunden Umgebung wird bis zum Eintreten eines kräftigen Erythems bestrahlt. Nach Abklingen der Reaktion kann die Bestrahlung gegebenenfalls wiederholt werden. In den letzten Jahren gemachte Fortschritte in der Messung der Roentgenstrahlen haben wesentlich zur Vermeidung von Verbrennungen und Roentgenschäden anderer Art beigetragen. COLIEZ betont besonders eine Neuerung in der Curie-Therapie, die Flimmerzelle, die eine Messung der Gammastrahlen, die auf Haut und Gewebe abgegeben werden, in internationalen r-Einheiten möglich macht.

Bei der Radium-Behandlung kann man nach drei Methoden verfahren: Kontakt-, Distanzbestrahlung und Spickung. Bei kleinen Wucherungen genügt das Auflegen eines durch ein Messingröhrchen gefilterten Präparates (Kontaktbehandlung). Eine größere, zur Bestrahlung vorgesehene Fläche erfordert eine Distanz von 0,5–1,0 cm des 5–10 mg Präparates bei gleicher Filterung. Bei dicken Keloiden wird die Spickung empfohlen, (GÜNSEL) bei der wie bei der Dosierung für maligne Tumoren, Nadeln mit 1–4 mg Inhalt mit einer 0,5 Platin Irid. Filterung verwendet werden. Die Dosierung liegt je nach Größe des Keloids zwi-

schen 80 und 800 mgh. Zur Veranschaulichung sei KRÜGER's Tabelle hier angeführt.

Erfolge der Radium-Therapie.

Dosis mgh	gut	befriedigend	mäßig	keine	unbekannt
bis 40 mgh/cm ²	—	1	—	—	1
40—60 mgh/cm ²	1	—	1	—	2
60—80 mgh/cm ²	1	1	1	—	1
über 80 mgh/cm ²	1	—	—	—	—

Die kombinierte chirurgisch-physikalische Behandlung.

Dieser kombinierten chirurgischen Methode kommt auch heute noch die größte Bedeutung zu. Neben den Versuchen, die mit einer Kombinationsbehandlung mit Cortison und Thorium-X-Lack unternommen werden, gilt oben angeführte Behandlung als die Methode der Wahl. Sie kann immer, muß aber in jedem Fall bei großen Keloiden angewendet werden, wenn eine Strahlenbehandlung allein nicht ausreicht. GRAUL will für diese Methode, außer rein kosmetischen, folgende Überlegungen berücksichtigt sehen:

1. strahlenphysikalische

Es handelt sich nämlich oft um dicke „alte“ Keloidbildungen, die eine relativ harte Bestrahlung erfordern, um an das für die Rezidivierung wichtige „Keloidbett“ die therapeutische Dosis heranzubringen. Eine vorhergehende chirurgische Planierung erleichtert die Bestrahlung bedeutend.

2. strahlenbiologische

Bei prophylaktischen Nachbestrahlungen nach einem chirurgischen Eingreifen — Excision der Narbe oder Planierung der Hautoberfläche — sind nach besonders sorgfältiger Wundversorgung geringere Bestrahlungsdosen nötig, sodaß eventuelle Verbrennungs-Schäden vermieden werden. Diese Gesichtspunkte waren schon um 1910 für die Anwendung der kombinierten chirurgisch-physikalischen Methode ausschlaggebend. Dabei ist zu berücksichtigen, daß sowohl die Roentgen- wie auch die Radiumtherapie erst in der Entwicklung waren.

Bei den Versuchen mit Roentgen- und Radiumbestrahlungen an acht Patienten frische Keloidrecidive zu behandeln, stellte PFAHLER um 1920 fest, daß sie sich gut beeinflussen ließen. Nach seinem Vorschlag

wurde bei der Operation dicht am Keloid excidiert, eine Bestrahlung kurz vor und nach dem Eingriff gegeben. Nach sieben Tagen wurde erneut Volldosis bestrahlt. Weitere Bestrahlungen gab er bei Bedarf. Interessanterweise fand ich im neuesten Schrifttum eine weitere Arbeit PFAHLERS und KEEFERS, in der er von seiner über 40jährigen Erfahrung in der Keloidbehandlung berichtet.

In der neuen Arbeit schildern die beiden Autoren die Ergebnisse elektrochirurgischer Maßnahmen. Obwohl Keloide häufig nach Verbrennungen entstehen und man annehmen könnte, eine elektrochirurgische Behandlung sei kontraindiziert, sind ihre Resultate ausgezeichnet. Sie bestrahlen auf jeden Fall nach. Ein Zufallsbefund konnte bei einem Fall einer Mamma-Amputation erhoben werden. Nach der Operation wurde eine Anti-Carcinom-Roentgenbestrahlung durchgeführt, bei der auch der untere Teil der Operationsnarbe von Strahlen getroffen wurde. Der darüber liegende Teil der gleichen Narbe zeigte eine auffällige Hypertrophie, der bestrahlte untere war normal verheilt.

PFAHLER berichtet weiter, daß Narben nur innerhalb des ersten Monats post operationem besonders strahlenempfindlich sind, der Beginn der Bestrahlung also innerhalb dieses Zeitpunktes liegen sollte. Er benützte im allgemeinen Roentgenstrahlen, mit zum Teil sehr guten Ergebnissen. Von einer präoperativen Bestrahlung haben PFAHLER und KEEFER keine deutlichen Wirksamkeitsbeweise.

Die gleiche Art des kombinierten Verfahrens schlägt SHERMAN vor, der das operierte Keloid innerhalb des ersten postoperativen Monats mit 650 r durch 1 mm Al bestrahlt. Diese Nachbehandlung wird in vierwöchigen Abständen wiederholt, bis ein Heilungserfolg eingetreten ist, oder keine sichtbare Veränderung mehr zustandekommt. Die Dosis von 650 r kann auch auf 4 mal 162,5 r wöchentlich aufgeteilt werden. Eine Roentgenbestrahlung nach einer operativen Entfernung eines Keloids empfehlen u. a. auch BAB und HOFFMANN, der fünf Sitzungen in Abständen von drei Wochen mit der jeweiligen Strahlendosis von 350 r vorschlägt.

Sowohl Roentgen- als auch Radium-Bestrahlungen führen KROMAYER, ASHBURY u. a. durch. Dabei wendete KROMAYER die Technik der Ausstanzung an. Durch Stanzlöcher wird mit dem Skalpell das restliche Keloidgewebe subepidermal ohne Verletzung der Epidermis abgetrennt und herausgezogen. Die „Sieb“-Epidermis legt sich wie ein Thierschlappe auf das subcutane Gewebe. Mit Radium oder Roentgen wird bis zur Erythembildung nachbestrahlt. Eventuell sind zwei oder mehr Bestrahlungen nötig.

Eine reine Radiumbestrahlung gab MATYAS postoperativ. Er applizierte die Gesamtdosis von 133 mgh, vermied Jod auf und neben der Wunde. Er erhielt gute Heilerfolge.

Obwohl ASHBURY sowohl Roentgen wie Radium bestrahlt, gibt er dem Roentgenverfahren den Vorzug, aufgrund der leichteren Anwendbarkeit. Er schlägt eine Dosis von ca. 500 r vor, die möglichst bald nach der Operation gegeben werden soll. Im Endeffekt sind beide Bestrahlungsarten nach ASHBURY's Ansicht völlig gleichwertig.

Eine Bestrahlung nach Transplantationen wurde, um ein gutes Endergebnis zu sichern, auch vorgeschlagen. Ob sie nötig ist, wird man kurze Zeit nach der Operation von Fall zu Fall entscheiden müssen. Allgemein wurde über die chirurgische Behandlungstechnik bei der Besprechung der ausschließlich operativen Methode schon berichtet. Die Strahlendosis allerdings ist gegenüber der alleinigen physikalischen Behandlungsart verringert, was aus der Tabelle von GRAUL hervorgeht.

Tabelle von GRAUL.

Stufe	FHA in cm	Gesamtdosis in r pro Serie	Einzeldosis in r	Franktionierung	Sonstiges
II	15 od. 30	2000 – 3000	150 – 200	15 x in jeweiligen Abständen von 2 – 3 Tagen.	Möglichst nicht wiederholen. Diese Behandlung ist bei solchen Prozessen indiziert, die vorher planiert worden sind. (prophylaktische Nachbestrahlung)
IV	30	3500 – 4000	200	18 – 20 x in jeweiligen Abständen von 2 – 3 Tagen.	Voraussetzung: der Prozeß darf nicht sehr prominent sein, sonst wie oben. Als alleinige Bestrahlung gedacht.

Über die Wirkungsweise der Strahlenbehandlung, die bei der rein physikalischen und der chirurgisch-physikalischen Methode angewendet wird, läßt sich im Falle der Keloidbehandlung keine sichere Erklärung geben. Die Erfolge sind empirisch gesichert und biologische Schäden aufgrund der modernen Meß- und Strahlungsverfahren und der relativ kurzen Bestrahlungsdauer höchst selten. BAB vermutet wie bei den malignen Tumoren und beim Keloid beziehungsweise dem Keloidrecidiv eine Einwirkung der Strahlen auf die histaminhaltigen Gewebsteile.

Medikamentöse und andere Methoden der Behandlung.

Die Keloidtherapie mit zahlreichen anderen Verfahren tritt den schon beschriebenen Standardmethoden gegenüber in den Hintergrund. Nur die Behandlung mit Thorium X-Lack und Cortison möchte ich aus dieser Zahl ausnehmen. Über die Rolle des Cortisons in der Keloidtherapie wird in einem anderen Teil dieser Arbeit ausführlich gesprochen.

Weil zwischen den Bestrahlungsmethoden und der Anwendung eines Verfahrens mit Thorium grundsätzliche Zusammenhänge bestehen, möchte ich dieses Therapeutikum zuerst anführen. Schon 1932 verweist STEIN auf eine Bestrahlung mit Mesothorium, das ähnlich wirksam wie Radium und dabei viel billiger ist.

Neuerdings verwendet man Thorium X-Lack, eine Verbindung des radioaktiven Metalls Thorium, in der Keloidtherapie. Nach der Excision von Keloiden und Hypertrophen Narben bestreicht man die frisch vernähten Wundränder mit Thorium-X-Lack. Im allgemeinen reicht eine einmalige Verabreichung einer Dosis von 100—200 e. s. E. (elektrostat. Einheiten) pro cm Wundrand (WENDT), eventuell kann eine Wiederholung des Bestreichens nach ca. 8 Tagen erfolgen. Aufgrund der angegebenen Dosis kann es sich nur um eine Epidermis-Reizbestrahlung handeln, deren Wirkungstiefe höchstens in die oberen Bindegewebsschichten reicht. WENDT u. a. erzielten mit dem Thorium X-Lack, der keinerlei Heilungsstörungen verursacht, so ordentliche Resultate, daß sie diese Nachbehandlung routinemäßig anwenden.

Eine Überlegung VONKENNELS, die zur Klärung des Wirkungsmechanismus — sie wäre auch eine Beschreibung der Vorgänge bei anderen Reizbestrahlungsbehandlungen — beitragen soll, hat rein hypothetischen Charakter. Angenommen wird eine Beeinflussung der Heilungsarbeit vom Epithel aus, wofür auch Transplantationsergebnisse sprechen würden. Bei der auffallend geminderten Heilungstendenz bei Verbrennungen und Verätzungen ist der Epithelverschluß verlangsamt, somit besteht eine schlechte Heilungstendenz, da eine Beeinflussung Epidermis — Cutis von der Epidermis ausgehend, gestört ist. Durch die Reizbestrahlung und zugleich mit einem gewissen Verschluß der Wunde wird diese Störung vermutlich beseitigt.

Grundsätzlich darf man, glaube ich, diesen hypothetischen Versuch nicht als gültige Erklärung werten. Die häufige Anwendung der Thoriumbehandlung beruht auf den guten Erfahrungen, die man mit ihr gemacht hat und der leichten Anwendbarkeit, ohne, wie sehr oft in der Keloidtherapie, den Wirkungsmechanismus genauer zu kennen.

Die Therapievorschläge, die im folgenden besprochen werden, haben zum Teil nur noch „historische“ Bedeutung. Das heißt, die „Erfinder“ der jeweiligen Methode haben einen Weg in der Keloidtherapie gesucht und gefunden, aber dieser Weg brachte keinen bedeutenden Fortschritt in der Behandlung. Eine gedrängte, aufzhlende Betrachtung löst sich nicht vermeiden.

Von der Therapie mit Pepsin-Umschlägen hörte man nur kurze Zeit, was vermuten löst, daß diese Behandlungsmethode nicht die in sie gesetzten Erwartungen erfüllte. In Arbeiten von FRIEBOES, UNNA, WASSERMANN u. a. kommen gemeinsame Behandlungsgesichtspunkte zum Ausdruck.

Die zur Behandlung kommenden Keloide wurden mit Umschlägen einer Lösung von 1,0 Pepsin, 3,0 Acid. boric. und aqua dest. ad 100 versehen. Zusätzlich wurden vorher Massagen verordnet.

Nach UNNAS Meinung kam der Erfolg durch die Andauung der obersten Schicht der Epidermis zustande. Nach Auflösung der Hornschicht gelangen die wirksamen Stoffe in tätige Zellagen und auf dem Lymphweg kommt das Pepsin zu dem Bindegewebe, das es an- und verdaut. (FRIEBOES). Die Hypothese für den Wirkungsmechanismus lautet: durch die äußerliche Zuführung sollte der Organismus zur Pepsin- oder Pepsinogenproduktion im Magen angeregt werden und sozusagen eigene Kräfte mobil machen. Die Rückbildung der Keloide wäre eine Folge der körpereigenen Pepsinproduktion (FRIEBOES). Der gleiche Autor nimmt an, daß das Pepsin ein das Bindegewebswachstum hemmendes Sekret ist und durch die äußere Anwendung dem Körper nur der fehlende Pepsinberschu zugeführt wird. Schon wenn man den Erklrversuch liest, kommen berechtigte Zweifel an dieser Methode auf. Außerdem ist die Gefahr, die durch Dermatiden und innerliche Nebenwirkungen im Verdauungstraktus für den Behandelten entsteht, ziemlich groß. Diese therapeutische Methode wurde gänzlich bedeutungslos. Vorschläge, Keloidbildungen mit der Jod-Iontophorese zu therapieren, wurden von verschiedenen Autoren gemacht. BOURGUIGNON behandelte die Narbenbildungen mit 1%iger IK-Lösung. Die Minuselektrode wurde der Form des Keloids genau angepaßt, die andere möglichst daneben angesetzt. Stromstärke 10–20 MA. Bei kleineren Elektroden ist eine verlängerte Stromdurchgangszeit nötig, die aber nicht über eine halbe Stunde dauern soll.

Erschwerend für Arzt und Patienten ist die lange Behandlungsdauer von mindestens 12 Monaten bis zu 200 Sitzungen (NIJKERK)! Außerdem ist die Jontophorese mehr als Therapeutikum bei Kontrakturen (STROTZ-

KA) und Zugnarben nach Verletzungen geeignet; in der Behandlung von Keloiden hat sie nur sehr geringe Bedeutung.

Die Vitamin E-Behandlung, die von EDGERTON und Mitarbeitern vorgeschlagen wird, geht von der Annahme aus, auf die Keloide hormonell einwirken zu können; aufschlußreiche Berichte über diese Methode waren keine zu finden, außer daß gewisse Erfolge in der Behandlung von Kontrakturen erzielt werden konnten. Bemerkenswert sind Mitteilungen über die lokale Verwendung der Hyaluronidase bei der Behandlung von Keloiden. Die Hyaluronidase scheint vom theoretischen Standpunkt aus einem Fermentsystem aus Depolymerase, Nucleopolysaccherase und Sulfatase zu bestehen. Von dem in praxi allerdings wie ein Ferment wirkenden Stoff kann man im wesentlichen drei Effekte als charakteristisch bezeichnen (GRAUL):

- einen mucinolytischen
- einen die Viskosität senkenden
- einen die Permeabilität steigernden.

Bei der Verwendung der Hyaluronidase als Infusionszusatz wird zum Beispiel die Viskosität der Grundsubstanz herabgesetzt, die Permeabilität des gesamten Bindegewebes erhöht und damit die Aufnahme und Ausbreitung der infundierten Flüssigkeit gesteigert. Das Hyaluronsäure-Hyaluronidase-System wird hormonell gesteuert, jedoch ist man sich über die biologische Bedeutung der Hyaluronsäure noch nicht völlig im klaren.

Zur Klärung der Frage des Wirkungsmechanismus verweist GRAUL auf histologische Studien von FREISE, der Angriffspunkt, beziehungsweise Wirkungsweise, beschrieben hat. In der glucuron-säurereichen Grundsubstanz treten bereits nach zwei Stunden Verflüssigungen und Vakuolenbildung auf. Sie sind auf die Umwandlung des Gewebes vom Gel- in den Solzustand zurückzuführen, der auf dem Abbau der Hyaluronsäure zu ihren Endprodukten Glucuronsäure und Acetylglucosamin beruht. Mit der Änderung des Aggregat-Zustandes wird die Viskosität des Gewebes herabgesetzt, die Permeabilität gesteigert und die Diffusion beschleunigt.

Was für Überlegungen zur alleinigen Anwendung der Hyaluronidase in der Keloidtherapie geführt haben, läßt sich nicht sagen, obwohl Berichte über intrakeloidale Gaben von 150—200 VRE vorliegen; die Bedeutung der Hyaluronidase liegt zweifellos in der zusätzlichen Verwendung bei der Roentgenstrahlen- (GRAUL und CORNBLEET) und der Cortison-Therapie, in welcher sie die Infusion in das gesamte keloidale und perikeloidale Gewebe sichert.

V. Die Cortison-Therapie der Keloide.

Bevor die Bedeutung des Cortisons als alleinigem oder kombiniertem Mittel bei der Behandlung der Keloide geschildert wird, soll eine kurze Besprechung anatomischer, physiologischer und pharmakologischer Tatsachen, soweit sie heute bekannt sind, vorausgehen. Das Hauptaugenmerk muß sich auf die Bedeutung der Nebennierenrinde für den menschlichen Organismus richten. Entwicklungsgeschichtlich stammt die Nebennierenrinde aus dem Mesoderm, das Nebennierenmark aus dem Ektoderm; beim Menschen bilden sie anatomisch gesehen ein Organ. Ein gewisser Parallellismus mit den beiden Anteilen der Hypophyse fällt auf. Die Nebenniere ist lebensnotwendig und der lebenswichtige Teil ist die Nebennierenrinde. Mark und Rinde bilden verschiedene Hormone. Das NNM bildet das Adrenalin, die Wirkstoffe der NNR faßt man unter dem Begriff Cortine zusammen.

Die Rindenwirkstoffe wurden durch die Gewinnung eines Rindenextraktes von SWINGLE, PFEIFFNER und HARTMANN der Forschung zugänglich. Zu der Zeit erfolgte die Benennung des Extraktes, der viele Wirkstoffe enthält, mit der Bezeichnung Cortin. Im Laufe der Zeit gelang es KENDALL, SHOPPEE, REICHSTEIN u. a. eine große Zahl solcher Wirkstoffe darzustellen. BUTENANDT stellte fest, daß alle diese Stoffe zur Gruppe der Steroide gehören, bei denen es sich um Verbindungen handelt, die sich aus dem Ringsystem des Sterans ableiten. Sie stehen in naher Beziehung zu den Sterinen. So ist zum Beispiel das Cholesterin ein naher chemischer Verwandter der Cortinstoffe, was bei der synthetischen Herstellung dieser und der Überführung anderer in diese Stoffe von eminenter Bedeutung ist.

Die gemeinsame „Cortin-Wirkung“ — sie liegt in dem Vermögen nebennierenlose Tiere am Leben zu erhalten — haben folgende Stoffe (Corticosteroide):

Corticosteron

11-Dehydrocorticosteron

17-Oxycorticosteron = Hydrocortison = Compound F

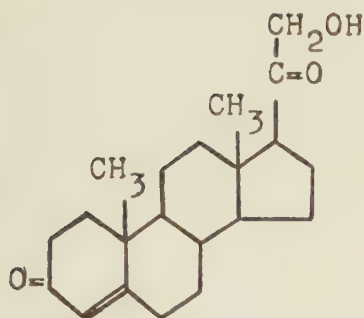
11-Dehydro-17-Oxycorticosteron = Cortison = Compound E

11-Desoxycorticosteron

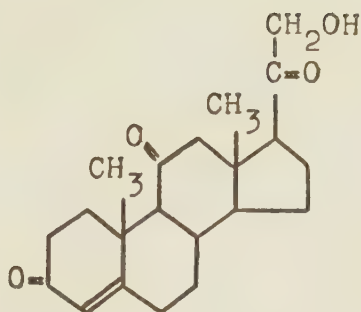
11-Desoxy-17-Oxycorticosteron

(siehe Tabelle nach HOFF).

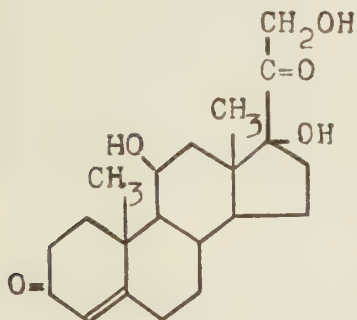
Tabelle I (HOFF)



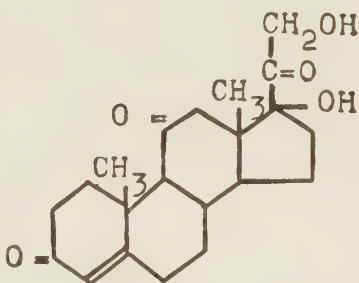
Corticosteron (Comp. B)



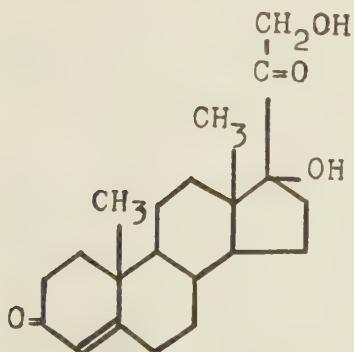
11-Dehydrocorticosteron (Comp. A)



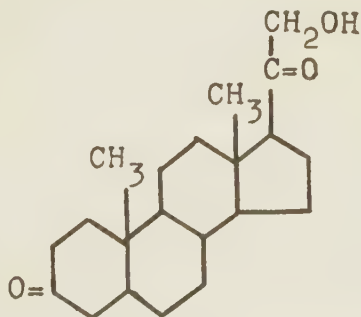
17-Oxycorticosteron (Comp. F)



11-Dehydro-17-Oxycorticosteron
(Comp. E = Cortison)



11-Desoxy-17-Oxycorticosteron



11-Desoxycorticosteron

Neben dieser allgemein lebenserhaltenden Wirkung beeinflussen diese Stoffe speziell einerseits den Wasser- und Mineralhaushalt, als Mineralcorticoide, die 11-Desoxycorticosterone andererseits den Zucker-, Eiweiß- und Fettstoffwechsel als Glucocorticoide. Die wirksamsten Glucocorticoide sind das 17-Oxycorticosteron und das 11-Dehydro-17-Oxycorticosteron. Sie haben die größte praktische und theoretische Bedeutung erlangt (HOFF). Das Cortison, das als Faktor E von KENDALL entdeckt worden war, ist wie schon angegeben, ein 11-Dehydro-17-Oxycorticosteron. Es wird in neuerer Zeit sogar vollsynthetisch gewonnen (MORRIS). Da es peroral und per injectionem hochwirksam bis toxisch ist, kann und soll es nur in relativer Beschränkung verordnet werden. Eine solche Dosis wäre ca. 25 mg pro die.

Cortison beeinflusst, wie schon angedeutet, den Kohlehydratstoffwechsel durch Vermehrung des Leberglykogens, sowie durch Auslösen einer Hyperglykämie und Glykosurie. Typische Veränderungen ergeben sich im Proteinstoffwechsel (Stickstoffverluste durch Glukogenese und Hypoproteinämie). Man kann die auflösende Wirkung auf Lymphozyten und Granulationsgewebe beobachten. Gekoppelt ist diese Erscheinung mit dem Auftreten schlechter Heilungstendenz und Neigung zu Wundinfektionen. Das Bindegewebe wird von den Cortisonwirkungen betroffen. Excessive Bindegewebswucherungen lassen sich demzufolge auffällig beeinflussen. Außerdem wirkt es antiallergisch und zentralanalgetisch (nach EICHHOLTZ).

Vor dem Bericht über die Anwendung von Cortison in der Keloidtherapie sei kurz auf die grundlegenden Fakten der allgemeinen Cortison-Behandlung hingewiesen. Die Substitutionstherapie ist bei Hormonmangel aus Krankheitsgründen indiziert. Bei der pharmakodynamischen Therapie besteht dagegen kein Mangel an körpereigenen NNR-Hormonen. Ihr Anwendungsbereich ist in neuester Zeit sehr groß, und eine Berücksichtigung aller Indikationsgebiete würde weit über den Rahmen dieser Arbeit hinausgehen. Unbedingt muß aber auf die Gefahren und Nebenwirkungen hingewiesen werden, die durch unsachgemäße Anwendung der NNR-Wirkstoffe überhaupt entstehen können.

Für die Produktion der NNR-Hormone ist das adrenocorticotrope Hormon des Hypophysenvorderlappens verantwortlich; zwischen dem Vorderlappen und den endokrinen Drüsen besteht bekanntlich ein Funktionskreis mit gegenseitiger Beeinflussung. Durch hohe Dosierung der Cortisone fehlt der adäquate Reiz für die ACTH-Bildung, die immer stärker zurückgeht, je länger von außen Cortison zugeführt wird. Setzt man eine Cortisontherapie nun abrupt ab, so entstehen Mangelzustände, die zu einer NNR-Insuffizienz führen. Daher besteht für das Ende einer

Cortisonbehandlung das Prinzip des „Ausschleichens“ (KAISER), das mit einer langsamen Verringerung der Cortisongaben erreicht wird. Es ist angebracht, nach dem Abschluß einer solchen Behandlung ACTH zu geben, um eine Eigenproduktion wieder anzuregen. Von einer primären ACTH-Therapie sieht man in letzter Zeit ab (KAISER). Sie setzt einmal eine intakte Nebennierenrinde voraus, deren Funktionstüchtigkeit nur schwierig zu prüfen ist. Außerdem treten womöglich schädigende Nebenwirkungen auf. Zum anderen muß ACTH parenteral zugeführt werden, da es im Darmtrakt zerstört wird. Für den Arzt und Patienten erscheint eine orale Verabreichung eines Medikamentes angenehmer.

Der wichtige entzündungshemmende Effekt des Cortisons hatte bei Infektionen, bei denen als natürliche Abwehrreaktionen des Organismus Entzündungen auftreten, deren Unterdrückung zur Folge. Ein solches Krankheitsgeschehen führt leicht zu einer Sepsis. Oberster Grundsatz bei der Cortisontherapie sind zusätzliche gezielte Gaben von Antibiotika. Auch ein psychischer Einfluß wird auf den Kranken in aktivierendem, stimulierendem Sinn ausgeübt. (KAISER). Aus den angeführten Tatsachen kann man schließen, daß grundsätzlich bei einer wirksamen, jedoch ungefährlichen Anwendung der Cortisone an alle eventuellen Nebenwirkungen, im besonderen bei Diabetikern und Herz- und Nierenkranken (EICHHOLTZ) gedacht werden muß.

Tabelle II

Übersicht 1 (RAGAN et al.)

Parenteraldosis	Ergebnis
25 mg pro Kan. im Tag (8—10 mg p/kg)	Völliges Aufhören jeglicher Granulationsbildung für 18 Tage; Epithelisierung verlangsamt.
15 mg pro Kan. im Tag (5—6 mg p/kg)	Die gleichen Ergebnisse wie oben für ca. 12 Tage
7½ mg pro Kan. im Tag (3,6 mg p/kg)	Am neunten Tag treten Fibroplasten um die Blutgefäße auf. Epithelisierung verlangsamt.
5 mg pro Kan. im Tag (2—2,3 mg p/kg)	Am siebenten und achten Tag treten Fibroplasten um die Blutgefäße auf. Epithelisierung verlangsamt.

Übersicht 2 (RAGAN et al.)

Tier Nummer	Total Dosis	Dosis pro (mg) Gewicht (kg)	Dauer der Wunde	Dauer des Cortisons	Gewicht Ab- und Zunahme
74	5	2,3	8	10	—09
75	5	2,0	7	9	—35
68	7,5	2,4	11	14	+02
69	7,5	3,6	5	8	+21
66	15,0	5,0	5	8	+23
67	15,0	6,6	8	11	—21
62	25,0	10,0	14	19	—57
63	25,0	10,0	14	11	—60
54	25,0	12,5	8	11	+18
55	25,0	10,2	5	8	—17
56	25,0	8,0	8	11	—32
57	25,0	9,1	5	8	—15

Cortison in der Keloid-Behandlung.

Für die Einführung des Cortisons in die Keloid-Behandlung waren vermutlich zwei grundlegende Überlegungen maßgebend. Einmal die auflösende Wirkung des Cortisons auf Granulozyten und kollagenes Bindegewebe. Von der lokalen Anwendung versprach man sich eine bessere Beeinflussung der Bindegewebsproliferation. Man ging von der Annahme aus, eine tumorhafte Bindegewebswucherung, die beim Keloid vorliegt, würde sich, obwohl es kaum möglich erscheint, zurückbilden.

Die zweite Überlegung verwertet eine in anderen therapeutischen Situationen negative Wirkung: die schlechte Wundheilungstendenz (RAGAN), die mit der gestörten Bindegewebsbildung zusammenhängt. Daß diese Behandlungsart nur mit einem vorherigen beziehungsweise gleichzeitigen chirurgischen Eingreifen erfolgreich verbunden sein kann, erscheint klar. Bei dem zur Bewertung der beiden, vor allem der zweiten Überlegung, fast ausschließlich aus dem anglo-amerikanischen Schrifttum übernommenen Arbeiten, wurden nur solche dem Verfasser im Original vorliegende berücksichtigt.

Zuerst untersuchte man — dies sollte später in der Keloidbehandlung bedeutungsvoll werden — die Einwirkung des Cortisons auf die Wundheilung. In verschiedenen Arbeiten aus den Jahren 1950—1954 wird über dieses Problem berichtet. Auf die wesentlichen Punkte und Ergebnisse dieser Arbeiten möchte ich ausführlicher eingehen. Es liegen eine An-

zahl Berichte über Tierversuchsarbeiten vor, zu denen vorausschickend nur bemerkt werden muß, daß bei Ratten oder Kaninchen verschiedene Empfindlichkeitsstufen gegenüber Cortison festgestellt wurden. Eine Bildung von Granulationsgewebe wurde bei beiden Tierarten verhindert, zumindest aber merkbar verzögert. Um den Einfluß des Cortisons auf das Granulationsgewebe festzustellen, nahmen RAGAN und seine Mitarbeiter HOWES, BLUNT, PLOTZ an Kaninchen Untersuchungen vor. Die Dosierung des Cortisons lag zwischen 6—10 mg pro kg Tier.

Drei Tage vor der chirurgischen Wundsetzung wurden den Tieren die ersten Dosen subcutan gespritzt (Übersicht 1). Gleichartige Kontrolltiere blieben unbehandelt. Die Hautdefekte — während der Operation hatte man keine Schwierigkeiten mit auffälligen Blutungen — zeigten nur eine dünne Schicht von Fibrin auf der Wunde, acht Tage p.op. Die Blutgefäße waren völlig frei von Granulationsgewebe und zeigten keinen bemerkenswerten Unterschied zu dem Zustand unmittelbar nach der Wundsetzung. Die Wunden blieben im Großen und Ganzen exsudatfrei. Eine geringe Epithelisierung war im Zentrum und an den Rändern der Wunde zu sehen. Die Kontrollwunden zeigten nach vier Tagen gute Granulationsvorgänge. Beide Tiergruppen wurden zusätzlich mit einem Penicillinschutz versehen. Untersuchungen, die mit der Bakterienflora beider Gruppen gemacht wurden, ergaben keine wesentlichen Unterschiede. Die Penicillin- und Sulfodiazingaben hatten keinen Einfluß auf die innere Wirksamkeit des Cortisons.

Histologische Beobachtungen ergaben kein Zunehmen des Gewebes an der Basis der Wunde. Man konstatierte das Vorhandensein großer dilatatierter Blutgefäße, die von einer Ansammlung von Rundzellen und Fibroplasten mit kleinen Zellkernen umgeben sind. Neue Blutgefäße oder ein neues Fibrillennetz waren nicht zu sehen. An den Wundrändern traten unter dem Epithel einige neue Granulationsbildungen auf. Selbst geringere Dosen von Cortison verzögerten den Beginn der Granulationsvorgänge (Übersicht 1).

Eine Aufhebung der Cortisongaben ergab ein Wiederauftreten des Granulationsgewebes vier oder fünf Tage später. Über die vom Cortison bewirkten Veränderungen im Stoffwechsel — der Stoffabbau übertrifft den Stoffaufbau — gibt die Übersicht 2 Aufschluß. Sie zeigt, daß die Kaninchen keine schwerwiegenden Gewichtsverluste erlitten.

Da bei Ratten ein etwas anderer Reaktionsmechanismus vorliegt, verdient auch die Arbeit von SPAIN, MOLMUT und HABER Aufmerksamkeit. Vor allem untersuchten diese Autoren zusätzlich zur Wirkung des Cortisons auf das entstehende Granulationsgewebe auch die fibro-

lytische Wirkung, von der von anderer Seite berichtet wird. Die Versuchsreihe mit weißen Mäusen ergab interessante Resultate. Nach den Standardregeln der Chirurgie wurden Wunden gesetzt. Einer Tiergruppe wurde zweimal pro die 1,0 mg gelöstes Cortison gespritzt, der Kontrollgruppe wurde die gleiche Menge physiologische Kochsalzlösung gegeben. Mit den Injektionen begann man 24 h vor der artefiziellen Verletzung, vier Stunden vor der Sektion wurde jeweils die letzte Spritze gemacht.

Aus der Reihe der beschriebenen histologischen Befunde, die an verschiedenen Tagen sowohl von cortisonbehandelten, wie von unbehandelten Tieren nach der Sektion erhoben wurde, möchte ich als charakteristisch und für alle stehend, den vom fünften Tag herausgreifen. Die Mehrzahl der Kontrollwunden war fest. Granulationsgewebe, mit Gefäßen fast vollständig von Epithel bedeckt, war vorhanden. Bei der cortisonbehandelten Gruppe dagegen waren nur spärliche Ansammlungen von Fibroblasten zu sehen. Die Epithelisierung war unterschiedlich.

Die andere Untersuchung SPAINS und seiner Mitarbeiter ist für die Beantwortung der Frage einer alleinigen Cortisontherapie bei schon bestehenden Gewebsveränderungen wichtig. Die fibrinolytische Wirkung des Cortisons — von Klinikern behauptet — sollte festgestellt werden. Dazu wurden 20 Mäuse in der schon beschriebenen Weise artifiziiell verletzt und in zwei Gruppen à 10 Stück aufgeteilt. 72 h nach der Wundsetzung wurde die eine Gruppe mit einer Dosis von 1,0 mg 2 mal im Tag subcutan gespritzt. Den Kontrolltieren wurde nur eine Lösung gegeben. Die Sektionen erfolgten am 5., 6. und 7. Tag nach der Wundsetzung. Die Gesamtmenge Cortison pro Maus war 4,0, 6,0 respektive 10,0 mg. Eine vergleichende histologische Untersuchung ergab keine signifikanten quantitativen oder qualitativen Unterschiede bei der Zusammensetzung des Granulationsgewebes beider Gruppen. Es bestand kein Anhalt für die Annahme, daß in neuen Gefäßformationen, Zwischen- und Granulationsgewebe eine Auflösung schon bestehender Substanzen stattgefunden hätte.

Von der gewebsschädigenden Wirkung des Desoxycorticosterons, dessen Wirksamkeit durch Beigabe von 0,05—0,15 mg/ml Cortison verstärkt wurde, auf die Fibroblasten berichtet CORNMANN. In der Arbeit aus dem Jahr 1951 schildert er die Veränderungen, die sich beim Cortisonzusatz zu frisch entnommenen Herzen von neugeborenen weißen Mäusen ergab.

Die Herzen wurden in ca. 1 mm dicke Stücke geschnitten und in Behälter mit Hühner-Plasma (chicken-plasma) eingelegt. Die einzelnen Teile pulsierten in den Kulturen weiter; dabei wurde das Wachsen zweier

Zellarten beobachtet. Die üppigsten Zellen waren die Fibroblasten; ausgedehnte bipolare Zellen, die in strahlenförmigen Strängen oder in Netzwerkform angeordnet waren. Dieses Anfangswachstum erfolgte in einer Nährlösung, die aus neutraler Salzlösung, Serum und Embryoextrakt zusammengesetzt war. Diese Lösung wurde durch die Experimentierlösung für 24 h ersetzt. Letztere bestand aus einer neutralen Salzlösung mit Desoxycorticosteron und Cortison.

Bei verschiedenen Konzentrationen traten verschiedene Reaktionen des Gewebes auf, auf die ich nicht eingehen kann. In höherer Konzentration fanden sich, um es zusammenfassend zu sagen, schwer geschädigte Kulturen, deren Endothel körnig verändert war, jedoch nach Rückkehr zur Nährlösung normal wurde; die Fibroblasten, die geschrumpft waren, regenerierten nicht.

Das Cortison beeinflusst grundlegende Abwehrmechanismen des Körpers, wie es die Gefäßsprossung und Fibroblastenbildung sind. Der Effekt tritt rasch nach der Verabreichung ein, ist aber von kurzer Dauer. Eine sicher erkennbare Störung in der Bildung von Granulationsgewebe erfolgt nur, wenn das Cortison in einem frühen Stadium des Regenerationsbeginns, besser noch vor ihm, zugeführt wird. Kein Effekt konnte bei der Verabreichung bei schon bestehenden Granulationsgewebsbildungen erzielt werden. Besondere Infektionen traten keine auf; die Wunden waren allerdings Bakterien nicht besonders ausgesetzt.

Um von der Wirksamkeit des Cortisons auf die Wundheilung ein einigermaßen exaktes Bild zu erhalten, muß die Frage, worauf beruht die Hemmung des Bindegewebswachstums durch das Cortison, gestellt werden. Die Tatsache, daß sie gestört wird, ist ausreichend bewiesen. Liegt also eine allgemeine Störung des Proteinstoffwechsels mit übermäßiger Stickstoffausscheidung vor, oder hemmen die in Frage kommenden NNR-Hormone die Wundheilung durch direkte Einwirkung auf das periphere Gewebe? Angeregt durch die bereits erwähnten Arbeiten von RAGAN, SPAIN u. a. versuchten BAKER und WHITAKER die nicht beantwortete Frage „worauf“ zu klären.

An einer Gruppe von Versuchstieren (Ratten) wurde der Nacken unter dem rechten Ohr percutan mit einer Dosis von 1,0 ccm Lösung (1 mg Cortison pro ccm 25%iger Alkohol) für eine Zeit von durchschnittlich 24 Tagen behandelt. Dann wurde an beiden Seiten des Nackens — der vorbehandelten und der normalen — eine Excision vorgenommen. Diese Art Versuche wurde mit verstärkter Cortison-Konzentration noch dreimal wiederholt.

Diese Reihenuntersuchung gab makroskopisch an Hand des Heilungsverlaufes und mikroskopisch an Hand histologischer Schnitte ein eindrucksvolles Bild. Am gleichen Tier war zum Beispiel am 7. Tag nach der Wundsetzung die Bildung von Granulationsgewebe rechts an der cortisonbehandelten Seite, sehr gering; links an der unbehandelten Seite dagegen stärker bis normal. Dieses Ergebnis wiederholte sich vielfach. Selbstverständlich hatten BAKER und WHITAKER auch Kontrolltiere eingesetzt. Durch diese Arbeit scheint ein Beweis dafür erbracht zu sein, daß man durch eine Direktinfusion einen höheren Wirkungsgrad des Cortisons erzielen kann. Für eine begrenzte Zeit wurden Fibroblastenproliferation und Endothelwucherung einseitig verhindert; dabei schließen die Autoren auch eine Einwirkung des Cortisons auf die kollagenen Fasern und die Grundsubstanz nicht aus. Da die Wirkung des Cortisons nur solange anhält, als es tatsächlich verabreicht wird, wäre noch die Frage einer Gewöhnung und Refraktion zu klären.

Auch hier haben BAKER und sein Mitarbeiter CASTOR Studien gemacht. Sie kommen durch gut vorbereitete und exakt durchgeführte Versuche zu folgenden Ergebnissen: Bezüglich der Unempfindlichkeit gegenüber den NNR-Hormonen läßt sich sagen, daß die Möglichkeit eines Verlustes der Wirksamkeit bei über längere Zeit gehender Applikation grundsätzlich besteht. Veränderungen der Haut aber, die durch örtliche Anwendung der NNR-Hormone hervorgerufen werden, können auf keinen Fall einen Dauerschaden setzen.

Im Komplex der Keloidtherapie war die Tatsache der gehemmten und verminderten Heilungsbereitschaft von Wunden für die Verwendung des Cortisons wohl ausschlaggebend. Man hoffte, daß nach einer chirurgischen Behandlung einer Totalextirpation des Keloids, eines cortison-lokal- oder allgemein-Behandelten durch die stark verzögerten Heilungs- und Granulationsvorgänge die Gefahr eines Rezidivs zu bannen ist. Der Granulations- und damit der Vernarbungsvorgang bleibt anormal und ist zu beeinflussen.

Eine Überlegung, bei der jedoch zu berücksichtigen ist, daß man Cortison wegen seiner schon eingehend erwähnten Nebenwirkungen im Gesamtorganismus nicht ohne Vorsicht anwenden kann. So war mit dem NNR-Hormon nicht ein Allheilmittel in der Keloidtherapie gefunden. Über Wert oder Unwert zu entscheiden, ist nach relativ kurzer Anwendungszeit und wegen der immerhin geringen Zahl der Fälle, die zur Behandlung kommen, nicht leicht möglich. Mit dem folgenden Teil der Arbeit in dem empirisches und kasuistisches klinisches Material zum Keloid-Cortisonproblem zusammengefaßt wurde, soll eine Möglichkeit der Bewertung gegeben werden.

Berichte über Ergebnisse der Cortisonbehandlung bei Keloiden liegen im entsprechenden Schrifttum seit 1951 vor. Seit dieser Zeit hat man vor allem in Nordamerika die experimentellen Ergebnisse der Vorjahre zu verwerten getrachtet. Ein Vorgehen, das bei der Diffizilität und Unklarheit der Entstehungsursache und einer relativ kleinen Zahl von Fällen, da rein empirisch gearbeitet werden mußte, nur langsam brauchbare Resultate bringen konnte. In der deutschsprachigen Fachliteratur wurde wenig über das Cortison-Keloidproblem berichtet. Man glaubt eher eine, vielleicht berechnete, abwartende Haltung dem Wundermittel Cortison gegenüber feststellen zu können. So mußte ich mich bei der Beurteilung der Frage ob Cortison ein brauchbares Hilfsmittel der Chirurgie in der Keloidbehandlung ist, hauptsächlich auf Berichte ausländischer Autoren stützen.

In der Cortisonbehandlung hat man zwei Wege beschritten:

1. Die orale Gabe beziehungsweise parenterale-lokale Injektion von Cortison in und um das Keloid. NNR-Hormongaben ohne gleichzeitige chirurgische Behandlung.
2. Cortison in der gleichen Anwendungsweise wie oben geschildert mit vorheriger beziehungsweise gleichzeitiger chirurgischer Behandlung.

Mit der Einspritzungs-Behandlung von Cortison oder ACTH — die funktionellen Zusammenhänge wurden bereits erwähnt — wurde der Versuch der konservativen Therapie gemacht. CONWAY und STARK mischten das ACTH mit Hyaluronidase, um der Antipermeabilitätswirkung des Cortisons entgegenzuwirken. Die Injektionen wurden in der Regel wöchentlich verabreicht. (CONWAY, COSTE, DEGOS). Durch gleichlautende Angaben bestätigt, lag die Dosierung bei 12,5—25 mg Cortison pro ccm Suspension. Nach 5—6 Injektionen wird eine Behandlungspause eingeschaltet. Die Gesamtgaben schwanken zwischen 50 und 735 mg. Nach der ersten Behandlungsphase verschwinden Juckreiz und Schmerzhaftigkeit. Die Ergebnisse der parenteralen, infiltrierenden, lokalen Cortisonbehandlung der Keloide lassen sich wie folgt zusammenfassen:

1. Immer ließ sich ein Verschwinden der Symptome Schmerzhaftigkeit und Juckreiz feststellen.
2. In vielen Fällen (bis zu 56 %) war eine bedeutende Besserung der Keloide zu verzeichnen (CONWAY, ASBOE, DEGOS, COSTE). ASBOE verwendet für die lokalen Injektionen Hydrocortisonacetat, und sieht in einer Verminderung der Grundsubstanz zwischen den Bindegewebsfibrillen den Erfolg der Cortisontherapie. Zumindest trat bei den

meisten behandelten Fällen Symptomlosigkeit und Einebnung auf das Hautniveau, nach entsprechend langer Behandlungsdauer ein.

3. Einige Fälle waren auch durch lange Behandlungszeiten nicht zu beeinflussen. Zum Vergleich die Zahlen von ASBOE, HANSEN: Gesamtzahl 56 Fälle — 32 Keloide verschwanden vollständig, 9 konnten eingeebnet werden, in 10 Fällen wurden die Keloide weicher und flacher; der Rest blieb unbeeinflusst.

Aufgrund der Erfahrungen, die mit dieser Therapie gemacht wurden, läßt sich zusammenfassend sagen, daß das Cortison als symptomatisches Therapeutikum verwertbar ist; dabei ist eine intensive Wirkungsweise bei lokaler Anwendung anzunehmen.

Auch die zweifellos größere Bedeutung des Cortisons als Hilfsmittel vor und nach einer chirurgischen Behandlung des Keloids ist umstritten.

Neben durchaus erfolgversprechenden Ergebnissen liegen sehr unbefriedigende vor. Aus der relativ geringen Zahl der Fälle und damit auch der Publikationen läßt sich keine eindeutig positive Beurteilung der Cortison-Zusatztherapie treffen.

Diese zusätzlich zur chirurgischen Behandlung erfolgende Therapie kann parenteral, wobei die lokale Gabe den anscheinend besten Effekt zeigt, oder oral erfolgen, was für Behandler und Behandelten der einfachere, doch nicht so wirksame Weg ist. Die meisten Autoren, der mir zugänglichen Arbeiten (Stand Herbst 1956) bevorzugten lokale Cortisongaben vor und längere Zeit nach dem jeweiligen chirurgischen Eingriff, um den Einfluß der NNR-Hormone im Körper nicht zu stark werden zu lassen. Außerdem können Nebenwirkungen leichter vermieden und hohe Dosierungen im Operationsbereich erzielt werden (WENDT).

Man injiziert in das hypertrophe Gewebe oder in die unmittelbare Umgebung. Die anfänglich separat durchgeführte Einspritzung wurde aus praktischen Gründen durch die wesentlich bessere Methode, das Cortison mit der präoperativen Anästhesie, in dem beschriebenen Fall Procain, zu verabreichen, ersetzt (DE KLEINE). Der Behandlungsplan nach dem eine kombinierte Cortison-Therapie als Unterstützung der chirurgischen Behandlung gemacht wird, ist abgesehen von unwichtigen Varianten gleich (CLARKSON, PATTEE et al., CONWAY et al., WENDT u. a.). DE KLEINE faßt ihn etwas dogmatisch aber sehr anschaulich zusammen. Ich möchte seinen Vorschlag wörtlich zitieren:

1. Zuerst wird eine genaue Narbenexcision durchgeführt. Wundverschluß mit sehr feinen tiefen (buried) und subcutanen Nähten.

2. Häufige Injektionen von Cortison (1/4 mg pro ccm) während der Wundheilphase.
3. Nach dem Verheilen weniger häufige Injektionen mit ungelösten handelsüblichen Suspensionen (25 mg pro ccm) für längere Zeit.
4. Bestrahlungen oder eine andere Zusatztherapie wurden nicht verwendet. (Einer der Patienten, der auch auf Cortison nicht reagierte, war allerdings früher schon wegen Keloidbildungen bestrahlt worden.)
5. Durch Photographien in den einzelnen Stadien den Behandlungsverlauf auch im Bild exakt wiedergeben.
6. Über mindestens sechs Tage nach der Operation wird eine antibiotische Schutzbehandlung zusätzlich durchgeführt.

Abgesehen von ROBINSON, der feststellte, daß die klinischen und Laboratoriumsversuche mit ACTH und Cortison enttäuschend seien und diese Hormone eine Rezidivierung der operierten Keloide in keiner Weise hemmen können, liegen positive Ergebnisse anderer Autoren vor. Der Bericht CLARKSONS sei aus den anderen herausgegriffen, da er kennzeichnend für die Position des Cortisons als Hilfsmittel der Chirurgie in der Keloidbehandlung ist. Von acht Fällen, vier davon hatten bereits allen vorherigen Behandlungsversuchen widerstanden, wurden fünf Patienten mit Systemcortison (orale Verabreichung) in der Dosis von 100 mg vom 5.—ca. 15. Tag, drei mit lokal angewandten Dosen von 25 mg pro die behandelt. Von den Systembehandelten zeigte ein Patient ein sehr gutes, zwei Patienten ein gutes, zwei ein befriedigendes Ergebnis. Viel Anteil an den Erfolgen hatte nach der Meinung von CLARKSON auch die gewissenhaft lege artis durchgeführte Operation. Die Narben waren schmal, symptomlos und auch vom kosmetischen Gesichtspunkt aus ordentlich. Die Beobachtungszeit lag zwischen zwölf und vierzehn Monaten. Von den lokal behandelten Patienten zeigten zwei sehr gute Resultate, während bei einem überhaupt keine Verbesserung des vorherigen Zustandes festzustellen war.

Ähnlich lauten die meisten Berichte (TUBANIA, DE KLEINE, RONCHESSE, WENDT). Von einem Neger, ein Hauptteil der Keloiderkrankten der angeführten Autoren sind Farbige, berichten PATTEE und POLSON. Seine Keloidbildungen hatten zwei chirurgischen Behandlungen mit nachfolgenden Bestrahlungen widerstanden. Diese hartnäckigen Keloide trotzten auch der letztlich doch noch versuchten kombinierten Behandlung mit Cortison und chirurgischem Eingreifen.

Gute Ergebnisse zeigten zwei Fälle von CONWAY und STARK, die vergleichsweise unter gleichen Prämissen ohne Cortison die plastische

Operation an einem dritten Fall durchführten. Die zwei cortisonbehandelten verliefen glatt, beim dritten Fall trat ein Rezidiv auf.

Ob die hier angeführten Fälle einer Cortisonbehandlung, die mit einem chirurgisch-plastischen Eingriff gekoppelt war, als Zeichen der Brauchbarkeit und der Verwendungsberechtigung dieser Therapie gelten können, bleibt abschließend abzuwägen.

Die systematische Verwendung von Cortison bzw. ACTH erscheint in Verbindung mit chirurgischem Vorgehen in der Keloidtherapie durchaus angebracht. In symptomatischer Behandlungshinsicht ist sie infolge Beseitigung der Schmerzhaftigkeit und des Juckreizes den irridativen Methoden sogar überlegen. Das Cortison hat erwiesenermaßen eine hemmende Wirkung auf die Regeneration des fibrösen Gewebes, die auch nach Absetzen der Gaben bestehen bleibt, aber reversibel ist. Bei der lokalen Verabfolgung von Cortison vor und nach der Operation scheint die beobachtete Wirkung intensiver, die Hormongaben für den Organismus auf jeden Fall schonender (DE KLEINE u. a.).

Das Auftreten eines Recidivs nach der Keloidexcision mit Sicherheit zu verhindern, ist auch mit den zusätzlichen Cortisongaben unter keiner Variante der Behandlung möglich.

Denkbar wäre eine Dreierkombinationsbehandlung in der neben der chirurgischen und irridativen auch die Cortisontherapie berücksichtigt wird. Als Faktoren, die der verbreiteten Anwendung des Cortisons in der Keloidtherapie abträglich sind, erscheinen mir auch wirtschaftliche Überlegungen maßgeblich. Die zusätzliche Cortisonbehandlung wird immer mit erhöhten Kosten und Zeitaufwand für Arzt und Patienten verbunden sein. Die täglichen oder wöchentlichen Injektionen erfordern Verständnis des Patienten und Zeit des Arztes. Dabei ist auf keinen Fall eine Garantie für einen rezidivfreien Ablauf der Behandlung gegeben. Dies sind zusätzliche Gesichtspunkte, die eine routinemäßige Hilfsbehandlung mit NNR-Hormonen nicht empfehlenswert erscheinen lassen. Trotzdem sollte man auf die Hormontherapie als einem nicht zu überschätzenden, aber wertvollen Hilfsmittel in der Keloidbehandlung zurückkommen, wenn die chirurgische und strahlentherapeutische Kombinationsbehandlung, als immer noch gültiges Mittel der Wahl, versagt.

Angesichts dieses nicht gerade ermutigenden Facits erscheint es angebracht, auch prophylaktische Maßnahmen zu erwähnen. GRAUL stellt fest, das A und O der Keloid-Prophylaxe sei eine peinlich saubere Wundtoilette, um das Eindringen von Fremdkörpern und eine In-

fektion der Wunde zu verhindern. Dazu kommt neben einer Beachtung der kosmetischen Belange eine gesicherte Ruhigstellung der versorgten Wunde und Berücksichtigung der normalen Spannungslinien bei der Schnittführung. Von SCHWARZMANN und POLLACZEK wurde schon vor 20 Jahren das Anlegen von Druckverbänden aus elastischem Material empfohlen.

Es ist wichtig, auch weiterhin nach neuen Möglichkeiten der Keloidbehandlung zu suchen. Aufgrund der engen Zusammenhänge, die zwischen der Tätigkeit weiblicher Geschlechtshormone und der Keloidentstehung vermutlich bestehen, wäre vielleicht an die Verabreichung von Testoviron bei weiblichen Patienten zu denken. Auch bei der Totalverkochnung kleinerer Hautdefekte müßten sich gute Resultate erzielen lassen. Schließlich sei der Gedanke an eine Homoioplastik angeführt, der operativen Verpflanzung von Gewebsmaterial eines Organismus auf einen gleichartigen. Das übertragene Gewebe heilt zwar nicht ein, führt aber zur Abstoßung alter Gewebsteile und ändert vermutlich die Gewebsstruktur der nach der Operation verbliebenen Narbe.

VII. Zusammenfassung.

Einem einleitenden historischen Rückblick folgt eine Beschreibung der Pathologie des Keloids, unter Berücksichtigung des grob- und feingeweblichen Aufbaus dieser Neubildungen. Die Gründe, die zu einer Keloidbildung führen können, werden unter Angabe einiger Hypothesen und Theorien, die zur Klärung der Entstehungsursache beitragen sollten, dargestellt. Eine große Anzahl von Behandlungsvorschlägen läßt darauf schließen, daß es bei Versuchen einer Erklärung geblieben ist. Laut Themastellung war die Situation des Cortison, beziehungsweise des ACTH, als Therapeutikum besonders zu berücksichtigen.

In einem zweiten Abschnitt der Arbeit wird unter Verwendung einer Anzahl vor allem ausländischer Arbeiten aus der Zeit von 1950 bis 1956 der Versuch unternommen, einen Überblick über die Anwendungsbereiche des Cortison in der Keloidtherapie zu gewinnen und die Zweckmäßigkeit eines solchen Vorgehens festzustellen. Der Verfasser kommt zu dem Ergebnis, daß die NNR-Hormone unter Umständen ein wertvolles, allerdings nicht zu überschätzendes Hilfsmittel bei der chirurgischen Behandlung der Keloide sein können. Mit der Aufzeichnung prophylaktischer Methoden zur Vermeidung von Keloidbildungen und dem Versuch, eventuelle neue Möglichkeiten einer Therapie aufzuzeigen, wird die Arbeit abgeschlossen.

Herrn Privat-Dozenten Dr. med. Franz Schedel möchte ich
an dieser Stelle für die freundliche Überlassung des Themas
ergebenst danken.

Schrifttum.

1. ALIBERT zitiert nach WESTPHAL
2. ANDERSON zitiert nach SAALFELD
3. ARZT Lehrbuch für Haut- und Geschl.-Krkht. Bd. II, 983 ff: 1934
4. ASBOE-HANSEN Ref. Ztrbl. f. Haut- u. Geschl.-Krkht. 95, 350: 1956
5. ASHBURY Ref. Ztrorg. f. Chir. 89, 467: 1938
6. BAB Dt. Med. Wchschr. I, 319: 1930
7. BAKER et WITHAKER Endocrinology Vol. 46, 6, 544: 1950
8. BELOT et NAHAN Ref. Ztrbl. f. Haut- u. Geschl.-Krkht. 8, 456
9. BIBERSTEIN Handbuch f. Haut- u. Geschl.-Krkht. Bd. XII, 2, 230 ff
10. BLUNT Surgery Vol. 28, 2, 177: 1950
11. BORST Pathologische Histologie, 379: 1950
12. BOURGUIGNON zitiert nach SAALFELD
13. BUCKY zitiert nach KRÜGER
14. BUTENANDT zitiert nach HOFF
15. CASTOR et BAKER Endocrinology Vol. 47, 4, 234: 1950
16. CLARKSON The Lancet I, 923: 1953
17. COLIEZ La Semain des Hopitaux Jgg. 32, 1, 19: 1956
18. CONWAY et STARK Arch. Surgery Vol. 64, 1, 47: 1952
19. COPE zitiert nach Ref. Ztrorg. f. Chir. 111, 190: 1948
20. CORNBLEET J. A. Med. Association Vol. 154, 1161: 1954
21. CORNMAN Science Vol. 113, 37: 1951
22. COSTE et PIQUET Bull. Soc. Franc. Derm. 78, 277: 1953
23. DALICHO Strahlentherapie 78, 87: 1949
24. DEGOS, VIAL et WEISSENBACH Bull. Soc. Franc. Derm. 78, 275: 1953
25. DE KLEINE Plast. Reconstr. Surgery Vol. 9, 5, 473: 1952
26. DUBOIS et TREPAGNE Ref. Ztrorg. f. Chir. 62, 484: 1933
27. EDGERTON Plast. Reconstr. Surgery Vol. 8, 224: 1951
28. EICHHOLTZ Lehrb. der Pharmakologie 78 ff: 1955
29. FATIO et MOREL et PALES La Semain des Hopitaux 32, 1, 17: 1956
30. FIUMICELLI Ref. Ztrorg. f. Chir. 103, 669: 1941
31. FREYSE zitiert nach GRAUL
32. FRIEBOES Münchner Med. Wchschr. 67, 47, 1343: 1920
33. GARB et STONE zitiert nach Ref. Ztrorg. f. Chir. 111, 190: 1948
34. GLÜCKSMANN zitiert nach Ref. Ztrorg. f. Chir. 111, 190: 1948
35. GOHRBRANDT Arch. f. klin. Chir. 152. Band, Kongreßbericht, 112: 1928
36. GRAUL Strahlentherapie 98, 119: 1955
37. GRIER Ref. Ztrorg. f. Chir. 37, 246: 1927
38. GROSSER zitiert nach SAALFELD
39. GÜNSEL zitiert nach KRÜGER
40. HABER Science 112, 335: 1950
41. HARA Ref. Ztrorg. f. Chir. 103, 525: 1941

42. HARTMANN zitiert nach HOFF
43. HAZEN Ref. Ztrbl. f. Haut- u. Geschl.-Krkht. 16, 670
44. HEBRA zitiert nach SAALFELD
45. HINTZE Strahlentherapie 57, 224: 1936
46. HÖFS Dermat. Wchschr. 16, 361: 1954
47. HOFF Klinische Physiologie und Pathologie 613 ff: 1952
48. HOFFMANN Ref. Ztrorg. f. Chir. 84, 273: 1937
49. HORTONS, CRAWFORD et OAKLEY Plast. Reconstr. Surgery 12, 86: 1953
50. HOWARD-FOX zitiert nach SAALFELD
51. HOWES Surgery Vol. 28, 2, 177: 1950
52. HUECK Morphologische Pathologie 250 ff: 1948
53. JEANSELME et GIRAudeau Ref. Ztrorg. f. Chir. 34, 129: 1926
54. JUSTUS Arch. f. Derm. u. Syph. 127, 2, 274: 1920
55. KAISER Medizinischer Monatsspiegel 1, 1: 1957
56. KENDALL zitiert nach HOFF
57. KJAER nach TREBITSCH Arch. f. Derm. u. Syph. 91, 205: 1908
58. KREN Ref. Ztrbl. f. Haut- u. Geschl.-Krkht. 21, 257: 1926
59. KROMAYER Dt. Med. Wchschr. 49, 9, 280: 1923
60. KRÜGER Strahlentherapie 93, 426: 1954
61. LANGENBECK zitiert nach Dt. Klinik 21, 208: 1860
62. LUTZ Dermatologica 94, 315: 1947
63. MARSHALL zitiert nach Ref. Ztrorg. f. Chir. 111, 190: 1948
64. MATYAS Zentralbl. f. Chir. 3039: 1930
65. MEYER zitiert nach CLARKSON
66. MIBELLI zitiert nach HÖFS
67. MOLMUT Science 112, 335: 1950
68. MORRIS zitiert nach EICHHOLTZ
69. NIJKERK Ref. Ztrorg. f. Chir. 97, 538: 1940
70. PALUGYAY zitiert nach KRÜGER
71. PANCOAST zitiert nach SAALFELD
72. PATTEE The Canad. Med. Ass. J. Vol. 65, 5, 447: 1951
73. PFAHLER Ref. Ztrorg. f. Chir. 9, 525: 1920
PFAHLER et KEEFER The Am. J. Roentgenol. and Ra-Ther. Vol. 59, 3, 378: 1948
74. PFEIFFNER zitiert nach HOFF
75. PLOTZ Surgery Vol. 28, 2, 177: 1950
76. POLLACZEK Wiener Med. Wchschr. 1248: 1937
77. POLSON The Canad. Med. Ass. J. Vol. 65, 5, 447: 1951
78. RAAB Ref. Ztrorg. f. Chir. 80, 419: 1937
79. RAGAN Surgery Vol. 28, 2, 177: 1950
80. REICHSTEIN zitiert nach HOFF
81. ROBINSON Ref. Ztrbl. f. Haut- u. Geschl.-Krkht. 85, 393: 1953
82. RONCHESE The New Engl. J. Med. Vol. 250, 6, 238: 1954

83. SAALFELD Handbuch f. Haut- u. Geschl.-Krkht. Bd. XII, 2, 104 ff
84. SHERMAN Ref. Ztrorg. f. Chir. 60, 102: 1933
85. SHOPPE zitiert nach HOFF
86. SMITH Ref. Ztrorg. f. Chir. 30, 502: 1925
87. SPAIN Science 112, 335: 1950
88. SWINGLE zitiert nach HOFF
89. SCHÖRCHER Münchner Med. Wchschr. 423: 1954
90. SCHRAMEK Arch. f. Derm. u. Syph. 99, 207: 1910
91. SCHWARZMANN Wiener Med. Wchschr.
92. STEIN Wiener Klin. Wchschr. II, 996: 1932
93. STEINER zitiert nach SAALFELD
94. STROTZKA Münchner Med. Wchschr. II, 953: 1942
95. TAFT Ref. Ztrbl. f. Haut- u. Geschl.-Krkht. 13, 156
96. TIECHE Dermat. Wchschr. 58, 22, 617: 1914
97. TREBITSCH Arch. f. Derm. u. Syph. 91, 205: 1908
98. TSUZUKI et BLOCK Am. J. Surg. Vol. 75, 3, 417: 1948
99. TUBANIA Ref. Ztrorg. f. Chir. 135, 166: 1954
100. UNNA zitiert nach SAALFELD
101. VIRCHOW zitiert nach Dt. Klinik 21, 208: 1860
102. VOGL Zentralbl. f. Chir. 78, 6, 235: 1953
103. VONKENNEL zitiert nach WENDT
104. WASSERMANN Dt. Med. Wchschr. 46, 28, 770: 1920
105. WENDT J. f. Med. Kosmetik 9, 250: 1956
106. WESTPHAL Dt. Klinik 21, 208: 1860 („Miscellen“)
107. WICKHAM et ZIMMERN Radiology 2, 331: 1934
108. WOLF Wiener Med. Wchschr. 26, 722: 1936
109. ZUMBUSCH Verh. d. Wiener Derm. Ges. v. 7. Nov. 1906

Lebenslauf.

Am 26. Februar 1932 wurde ich als Sohn des Facharztes Dr. Egon Honsig und seiner Frau Hilde, geb. Vogl in Prag geboren. 1934 zog meine Familie nach Troppau, wo ich von 1938 bis 1942 die Volksschule besuchte. Von 1942 bis Dezember 1944 ging ich in das humanistische Gymnasium Troppau. Im Januar 1945 mußten wir infolge der Kriegereignisse fliehen. Ich konnte meine Schulausbildung im Herbst 1946 am humanistischen Gymnasium Ingolstadt fortsetzen. Von 1949 bis zum Abitur 1952 war ich am Wilhelms-Gymnasium in München. Mein Medizinstudium begann ich mit dem Wintersemester 1952/53 an der Universität München, und bestand hier nach dem Wintersemester 1954/55 die ärztliche Vorprüfung. Nach dem Wintersemester 1957/58 legte ich vor dem Prüfungsausschuß der medizinischen Fakultät der Universität München die ärztliche Prüfung ab.

